

Génétique de la néphropathie diabétique

Sang Thrombose Vaisseaux. Volume 12, Numéro 3, 151-6, Mars 2000, Mini-revues

 [Résumé](#)  [Summary](#)

Auteur(s) : Samy Hadjaj, Laurent Weekers, Michel Marre, .

Résumé : Les complications microangiopathiques associées au diabète ne sont pas uniquement dépendantes de l'hyperglycémie. Les caractéristiques génétiques semblent pouvoir moduler l'apparition d'anomalies rénales associées au diabète. Le rôle de la génétique dans le diabète de type 1 est suspecté devant l'association de néphropathie chez les sujets diabétiques et de maladies cardiovasculaires chez leurs parents (coronaropathies, hypertension artérielle). De plus, il existe une concordance de l'atteinte rénale mise en évidence par les études de germains. Les gènes candidats les plus étudiés dans la néphropathie diabétique sont en relation avec les hypothèses physiopathologiques métaboliques ou hémodynamiques, impliquant notamment le polymorphisme d'insertion/délétion du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Mots-clés : néphropathie, diabète, génétique, polymorphisme, enzyme de conversion de l'angiotensine.

ARTICLE

Le nombre de patients pris en charge pour insuffisance rénale chronique terminale associée au diabète est en augmentation constante en France, selon des données issues des études UREMIDIAB 1 et 2 (in [1]). Les données de grandes études épidémiologiques et d'études d'intervention ont permis de mettre en évidence le rôle de certains facteurs étiologiques dans le développement de la néphropathie diabétique. Le rôle de l'équilibre glycémique dans les complications rénales du diabète a été prouvé tant dans le diabète de type 1 que de type 2 [2, 3]. La physiopathologie de la néphropathie diabétique s'est enrichie de données sur le rôle modulateur de la génétique. La meilleure connaissance des gènes de susceptibilité aux atteintes rénales du diabète pourrait permettre de modifier les stratégies de dépistage, voire de traitement en fonction de la génétique des sujets diabétiques.

Les arguments pour une origine génétique de la néphropathie diabétique

Le diabète est défini par une hyperglycémie chronique générant des anomalies microvasculaires [4]. Les complications microangiopathiques rétinienues, rénales ou neurologiques ne sont pas systématiquement concordantes chez un même sujet [5], ce qui indique que la seule hyperglycémie chronique ne rend pas entièrement compte de la physiopathologie des atteintes microangiopathiques du diabète. Des données épidémiologiques indiquent notamment que l'hyperglycémie chronique est suffisante pour le développement d'une rétinopathie, mais pas d'une néphropathie dans le diabète de type 1 : après 25 ans d'évolution du diabète, la quasi-totalité des patients diabétiques présente une rétinopathie, alors qu'une atteinte rénale n'est identifiée que chez un diabétique sur deux [6]. Des facteurs non dépendants du glucose sont donc impliqués dans la physiopathologie de la néphropathie diabétique. Divers arguments plaident en faveur des facteurs génétiques. Les données sont bien établies dans le cas du diabète de type 1, mais plus discutables pour ce qui est du diabète de type 2.

Dans le diabète de type 1, l'élévation de l'excrétion urinaire d'albumine signe de façon quasi certaine la présence d'une néphropathie. Il existe une concordance forte de l'atteinte rénale dans la fratrie de sujets diabétiques. Le risque pour un sujet diabétique de type 1 d'avoir une néphropathie est trois fois plus fort si son germain présente une néphropathie que s'il n'en présente pas [7]. Les paires sont concordantes pour la présence d'une néphropathie diabétique dans 7 cas sur 10 [7]. De plus, il existe une bonne concordance de la structure glomérulaire entre les germains diabétiques, que la néphropathie soit cliniquement présente ou pas [8].

Les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires et/ou d'hypertension artérielle sont associés à la présence d'une néphropathie chez les sujets diabétiques de type 1 selon de nombreux auteurs [7, 9-14]. Cette association très forte entre néphropathie diabétique et histoire parentale d'hypertension artérielle explique l'intérêt pour les gènes impliqués dans la physiopathologie de l'hypertension.

La néphropathie du diabète de type 2 est purement due au diabète dans seulement un tiers des cas [15]. Il est donc essentiel de considérer de façon simultanée des anomalies de l'excrétion urinaire d'albumine et la présence d'une

rétinopathie pour établir la présence d'une néphropathie en relation avec le diabète [16, 17]. En effet, la signification d'une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine (microalbuminurie ou protéinurie) est différente dans le diabète de type 1 et de type 2. Dans le diabète de type 2, une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine est associée à l'obésité, à la dyslipoprotéïnémie et à l'hypertension, et ne signe donc pas seulement une néphropathie diabétique débutante [18]. De plus, la microalbuminurie du diabète de type 2 est un marqueur de mortalité cardiovasculaire et globale [19]. Dans ce contexte, les études de germains [20, 21] doivent plutôt être vues comme signant le caractère familial du risque cardiovasculaire que comme des arguments définitifs sur une ségrégation familiale de la néphropathie.

La justification des gènes candidats étudiés est donc plus forte dans le diabète de type 1 que dans le diabète de type 2, et nous nous contenterons de les envisager dans ce cadre pathologique uniquement.

Quelle stratégie d'étude de la génétique de la néphropathie diabétique

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, la recherche des déterminants génétiques d'une pathologie peut maintenant être abordée à l'échelle génomique. Deux approches complémentaires sont possibles : le clonage positionnel et l'étude de polymorphismes au sein de gènes candidats.

La première méthode consiste à étudier la cotransmission du trait morbide avec des marqueurs polymorphes régulièrement répartis le long du génome. Des régions chromosomiques d'intérêt (locus) sont ainsi identifiées, dont l'analyse plus fine peut éventuellement déboucher sur l'identification d'un polymorphisme génétique qui influence la pathologie. Cette technique est cependant difficile à appliquer à la néphropathie diabétique. En effet, elle nécessite l'étude de la transmission du trait morbide (en l'occurrence, la néphropathie diabétique) chez plusieurs membres d'une même famille ; or, l'hérédité du diabète de type 1 est elle-même faible et l'apparition éventuelle de la néphropathie requiert plusieurs années d'évolution du diabète, de sorte que les familles informatives sont rares. De plus, les méthodes statistiques nécessaires à l'analyse des familles (calcul du *lod score*) supposent la connaissance de paramètres tels que le mode de transmission et la pénétrance de la maladie qui ne sont pas connus avec précision pour la néphropathie diabétique. Un type particulier d'analyse de liaison porte sur des paires de germains diabétiques concordants ou discordants pour la néphropathie. Des calculs de puissance fondés sur des simulations informatiques ont permis de démontrer que, dans le cas de la néphropathie diabétique, les paires discordantes donneraient les meilleurs résultats [22].

L'approche gène candidat recherche d'éventuels polymorphismes avec répercussions fonctionnelles (c'est-à-dire conduisant à une modification de l'expression et/ou de la fonction de la protéine) au sein de gènes dont les produits sont impliqués dans la physiopathologie de la maladie étudiée. Une fois le polymorphisme d'intérêt identifié, une étude cas-témoin permettra d'en confirmer ou d'en infirmer l'importance. Cette approche expose cependant à plusieurs risques de biais : un biais de stratification si la population d'où est extrait l'échantillon n'est pas génétiquement homogène (le risque est alors d'enrichir artificiellement le groupe cas ou témoin avec des patients issus d'une population où les fréquences alléliques du polymorphisme étudié sont différentes) et un biais de survie (particulièrement à craindre ici puisque les variants génétiques qui prédisposent à la néphropathie diabétique exposent également à un risque cardiovasculaire accru). Deux techniques sont possibles pour éviter ces biais : le test de déséquilibre transmission proposé par Spielman *et al.*, qui évite les écueils de la stratification [23] et une analyse prospective plutôt que transversale qui évite ceux du biais de survie. Risch *et al.* ont montré que le recours à des paires de germains dans les études d'association augmentait considérablement la puissance statistique d'une telle analyse et représentait la technique la plus rentable pour détecter les déterminants génétiques d'une pathologie complexe [24]. Le choix des gènes candidats suppose une bonne connaissance de la physiopathologie de la maladie étudiée.

La relation causale entre les polymorphismes génétiques identifiés par des études de liaison ou d'association et le trait morbide étudié devra être confirmée, soit de façon directe en démontrant une altération dans la fonction ou le niveau d'expression de la protéine chez les malades, soit de façon indirecte par transgénèse (surexpression ou invalidation) du gène synthétique dans des modèles animaux de diabète reproduisant le phénotype étudié.

Étude de liaison

Seule une étude publiée à ce jour a utilisé la stratégie du déséquilibre de liaison afin d'élucider le rôle de déterminants génétiques dans la pathogénie de la néphropathie diabétique. Elle était fondée sur une série de 66 paires de germains diabétiques discordants pour la néphropathie. Il a été trouvé un déséquilibre de liaison entre une région localisée sur le bras long du chromosome 3, incluant le gène du récepteur de type 1 de l'angiotensine (AT1R), et la néphropathie diabétique. L'étude détaillée du gène AT1R n'a cependant pas permis de découvrir de polymorphisme associé de façon significative avec la néphropathie [25]. Cette liaison devra donc être confirmée sur un nouveau groupe de patients.

Les gènes candidats étudiés

La stratégie d'étude génétique fondée sur l'approche gène candidat identifie des systèmes qui ont un rôle physiopathologique et teste si des gènes codant des effecteurs de ces systèmes sont différents entre les sujets avec ou sans néphropathie. Les deux grands axes physiopathologiques qui ont justifié l'étude de gènes candidats dans la néphropathie diabétique concernent les hypothèses métaboliques et hémodynamiques.

Gènes impliqués dans la voie métabolique

L'association de la néphropathie avec le mauvais équilibre glycémique a justifié la recherche de gènes expliquant une sensibilité accrue ou diminuée aux conséquences de l'hyperglycémie. L'étude des voies métaboliques conduisant aux complications du diabète a mis en évidence un rôle important du sorbitol et de l'aldose réductase. Des polymorphismes génétiques mettant en avant cette enzyme sont associés à la rétinopathie diabétique [26] et ont été décrits récemment dans la néphropathie diabétique [27].

Une autre voie de recherche reliée aux hypothèses métaboliques impliquées dans la physiopathologie du diabète concerne les phénomènes d'oxydoréduction et la production de produits de la glycation avancée (AGE) [28]. Des polymorphismes génétiques sont décrits sur le gène codant le récepteur des AGE [29]. L'aspect fonctionnel différent du récepteur des AGE semble pouvoir moduler les conséquences tissulaires des phénomènes d'oxydoréduction et de glycation impliqués dans la genèse de la néphropathie diabétique.

Les polymorphismes de gènes du métabolisme des lipoprotéines ont été l'objet de recherches dont les résultats sont discordants. Le rôle des lipides dans la genèse de la néphropathie diabétique a été mis en évidence grâce à des études prospectives [30-32]. L'apolipoprotéine E (Apo E) est actuellement étudiée de façon intensive. Certains auteurs ont trouvé un rôle délétère de l'Apo E2 lors d'études cas-témoins [33], mais ce résultat a été discuté et n'est pas constamment retrouvé [34, 35]. Un intérêt potentiel de ce polymorphisme est que des animaux transgéniques existent et pourront permettre de valider les constatations issues d'études transversales chez l'homme.

Gènes impliqués dans la voie hémodynamique

Les hypothèses physiopathologiques hémodynamiques concernent les gènes de l'hypertension artérielle, en raison des antécédents familiaux plus fréquents dans la famille de sujets néphropathes que non néphropathes [7, 11-14], et aussi en raison du caractère délétère de l'hypertension artérielle sur le développement ou l'aggravation d'une néphropathie diabétique [36]. Les gènes du système rénine angiotensine aldostérone ont été tout particulièrement étudiés, car l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), en modulant le niveau de l'angiotensine II, modifie le niveau de résistance des artères efférentes rénales [37]. L'inhibition pharmacologique de l'ECA réduit la hausse de pression de l'artère efférente, et en réduisant le gradient de pression intrarénal, réduit la glomérulosclérose [38]. Enfin, l'hyperfiltration glomérulaire, induite par le gradient de pression intraglomérulaire, possède une forte valeur prédictive de la dégradation de la fonction rénale des patients diabétiques de type 1 [39]. Le gène de l'ECA est donc un gène candidat logique, d'autant que les taux d'ECA sont l'objet d'une ségrégation familiale [40] et qu'un polymorphisme d'insertion/délétion (I/D) dans l'intron 16 du gène de l'ECA est associé à des taux variables d'ECA chez les diabétiques de type 1 [41].

De très nombreux travaux concernent le polymorphisme I/D du gène de l'ECA dans la néphropathie diabétique. Plusieurs approches ont été utilisées. Il existe des études cas-témoins, dont la première a été mise en place en France [41], qui ont comparé des sujets diabétiques néphropathes ou non, appariés sur le contrôle métabolique ou la durée du diabète. Les résultats discordants ont été rassemblés par les auteurs de 3 métaanalyses indépendantes. Ces 3 métaanalyses ont trouvé de façon constante un effet du polymorphisme I/D du gène de l'ECA dans la néphropathie du diabète de type 1. Celle-ci est associée à la présence de l'allèle D du polymorphisme I/D du gène de l'ECA [42-44].

Une autre approche a consisté à étudier le degré d'atteinte rénale, chez des sujets ayant déjà exprimé de façon majeure leur risque de complication microangiopathique (c'est-à-dire présentant une rétinopathie proliférative). L'idée était de considérer que, puisque tous les sujets avaient une atteinte rétinienne sévère, le risque d'atteinte rénale n'était pas dû à l'effet du contrôle métabolique et/ou de la durée du diabète, mais bien principalement à l'effet de la génétique [45]. Dans cette stratégie d'étude transversale, l'effet du génotype I/D de l'ECA a pu être mis en évidence avec une interaction entre ce polymorphisme et le polymorphisme M235T du gène de l'angiotensinogène [45]. L'allèle D est associé à la néphropathie du diabétique de type 1.

Ces données transversales constituent un niveau de preuve scientifique insuffisant. Des études longitudinales doivent confirmer le rôle de ce polymorphisme génétique. Son rôle de gène de susceptibilité de la néphropathie dans le diabète de type 1 a été suggéré par une étude longitudinale rétrospective [46]. L'analyse rétrospective des données génétiques est grevée du risque potentiel de biais de sélection, comme dans les études transversales. Une étude d'observation menée chez des diabétiques de type 1 sous traitement par inhibiteur de l'ECA a montré que les sujets II ou ID pour le génotype I/D du gène de l'ECA avaient une évolution moins sévère de leur atteinte rénale que les sujets de génotype DD [47]. Une des limites de cette étude est que les sujets II et ID n'étaient pas étudiés de façon différenciée. Enfin, un suivi d'une cohorte de sujets diabétiques de type 1 français a confirmé de façon longitudinale et prospective le rôle du polymorphisme I/D de l'ECA dans l'apparition et la progression de la néphropathie diabétique [48].

Ces données convaincantes sont à confirmer par la création de modèles génétiques animaux avec surexpression ou blocage du gène de l'ECA et provocation d'un diabète afin de fournir à cette hypothèse génétique le niveau de preuve le plus élevé possible.

CONCLUSION

Les arguments en faveur d'un rôle de la génétique dans la néphropathie diabétique sont nombreux, et bien définis pour ce qui est du diabète de type 1. Des efforts sont encore nécessaires dans le diabète de type 2, probablement en raison du caractère multifactoriel de la néphropathie diabétique. L'approche gène-candidat a permis d'identifier le polymorphisme I/D du gène de l'ECA comme facteur génétique de susceptibilité à la néphropathie diabétique du diabète de type 1.

L'application de ces résultats en pratique clinique n'est pas encore bien définie. Les stratégies de dépistage fondées sur la génétique sont sans doute prématurées et discutables sur le plan éthique. Les données sur l'interaction entre la génétique et la pharmacologie sont encore parcellaires et peu concluantes [47, 49], même si certains essais thérapeutiques ont déjà réalisé [50] ou prévu [51] l'analyse de l'interaction entre génétique et effet du traitement.

REFERENCES

1. Marre M. L'atteinte rénale chez le diabétique. In : INSERM Ec, ed. *Insuffisance rénale chronique. Étiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention*. Paris, 1997 : 83-96.
2. The diabetes control and complications trial research group. Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-86.
3. UK prospective diabetes study group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and the risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53.
4. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1183-97.
5. Pirart J. Diabète et complications dégénératives : présentation d'une étude prospective portant sur 4 400 cas observés entre 1947 et 1973. *Diabetes Metab* 1977 ; 3 : 97-107, 173-82, 245-56.
6. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence in complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study II. *Diabetes* 1990 ; 39 : 1116-24.
7. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 940-5.
8. Fioretto P, Steffes MW, Barbosa J, Rich SS, Miller ME, Mauer M. Is diabetic nephropathy inherited ? Studies of glomerular structure in type 1 diabetic sibling pairs. *Diabetes* 1999 ; 48 : 865-9.
9. Earle K, Walker J, Hill C, Viberti G. Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 673-7.
10. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease : evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 1161-5.
11. Krolewski AJ, Canessa M, Warram JH, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 140-5.
12. Viberti GC, Keen H, Wiseman M. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetic patients. *Br Med J* 1987 ; 295 : 515-7.
13. Roglic G, Colhoun HM, Stevens LK, Lemkes HH, Manes C, Fuller JH. Parental history of hypertension and parental history of diabetes and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus : the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetic Med* 1998 ; 15 : 418-26.
14. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P, et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998 ; 47 : 439-44.
15. Cordonnier D, Zmirou D, Benhamou PY, Halimi S, Ledoux F, Guiserix J. Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 164-70.
16. American Diabetes Association. Consensus statement : diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1996 ; 1 (suppl. 1) : S103-7.
17. Parving HH, Gall MA, Skott P, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 758-62.
18. Bouhanick B, Berrut G, Fressinaud P, Marre M. Microalbuminuria and type 2 diabetes : practical interpretation and therapeutic consequences. *Diabetes Metab* 1995 ; 21 : 295-8.
19. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1413-8.
20. Canani LH, Gerchman F, Gross JL. Familial clustering of diabetic nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999 ; 48 : 909-13.
21. Faronato PP, Maioli M, Tonolo G, et al. Clustering of albumin excretion rate abnormalities in Caucasian patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997 ; 40 : 816-23.

22. Rogus JL, Krolewski AJ. Using discordant sib pairs to map loci for qualitative traits with high sibling recurrence risk. *Am J Hum Genet* 1996 ; 59 : 1376-81.
23. Spielman R, McGinnis RE, Ewens WJ. Transmission test for linkage disequilibrium : the insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 1993 ; 52 : 506-16.
24. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996 ; 273 : 1516-7.
25. Moczulski DK, Rogus JJ, Antonellis A, Warram JH, Krolewski A. Major susceptibility locus for nephropathy in type 1 diabetes on chromosome 3q. Results of novel discordant sib-pair analysis. *Diabetes* 1998 ; 47 : 1164-9.
26. Ko BCB, Lam KSL, Wat NMS, Chung SSM. An (A-C) dinucleotide repeat polymorphic marker at the 5' end of the aldose reductase gene is associated with early onset diabetic retinopathy in NIDDM patients. *Diabetes* 1995 ; 44 : 727-32.
27. Heesom AE, Hibberd LM, Millward A, Demaine AG. Polymorphism in the 5'-end of the aldose reductase gene is strongly associated with the development of diabetic nephropathy in type I diabetes. *Diabetes* 1997 ; 46 : 287-91.
28. Vlassara H. Recent progress in advanced glycation endproducts and diabetic complications. *Diabetes* 1997 ; 46 (suppl. 2) : S19-25.
29. Hudson BI, Stickland MH, Grant PJ. Identification of polymorphisms in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene. Prevalence in type 2 diabetes and ethnic groups. *Diabetes* 1998 ; 47 : 1155-7.
30. Coonrod BA, Ellis D, Becker DJ, *et al.* Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 1376-83.
31. Mulec H, Johnson SA, Bjorck S. Relation between serum cholesterol and diabetic nephropathy. *Lancet* 1990 ; 335 : 1537-8.
32. Watts GF, Powrie JK, O'Brien SF, Shaw KM. Apolipoprotein B independently predicts progression of very-low-level albuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1996 ; 45 : 1101-7.
33. Chowdhury TA, Dyer PH, Kumar S, *et al.* Association of apolipoprotein E2 allele with diabetic nephropathy in Caucasian subjects with IDDM. *Diabetes* 1998 ; 47 : 278-80.
34. Onuma T, Laffel LMB, Angelico MC, Krolewski AS. Apolipoprotein E genotypes and risk of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 1075-8.
35. Hadjadj S, Gallois Y, Bouhanick B, *et al.* Lack of contribution of lipid gene polymorphisms to IDDM nephropathy the GENEDIAB study. *Diabetologia* 1998 ; 41 (suppl. 1) : A293.
36. Parving HH. Renoprotection in diabetes : genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia* 1998 ; 41 : 745-59.
37. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 1981 ; 19 : 410-5.
38. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 1925-30.
39. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 89-93.
40. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, *et al.* Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level : the Nancy study. *Am J Hum Genet* 1988 ; 43 : 774-80.
41. Marre M, Bernadet P, Gallois Y, *et al.* Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994 ; 43 : 384-8.
42. Fujisawa T, Ikegami H, Kawagushi Y, *et al.* Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 1998 ; 41 : 47-53.
43. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, *et al.* The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997 ; 15 : 1579-92.
44. Tarnow L, Gluud C, Parving HH. Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 1125-30.
45. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, *et al.* Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 1585-95.
46. Barnas U, Schmidt A, Illevitch A, *et al.* Evaluation of risk factors for the development of nephropathy in patients with

IDDM : insertion/deletion angiotensin converting enzyme gene polymorphism, hypertension and metabolic control. *Diabetologia* 1997 ; 40 : 327-31.

47. Parving HH, Jacobsen P, Tarnow L, *et al.* Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme : observational follow-up study. *Br Med J* 1996 ; 313 : 591-4.

48. Hadjadj S, Belloum R, Gallois Y, *et al.* Contribution of the angiotensin I converting enzyme I/D polymorphism to the development and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes : a 6-year follow-up observational study. *Diabetes* 1999 ; 48 (suppl. 1) : A 36.

49. Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, *et al.* Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients. Findings from the EUCLID randomized controlled trial. *Diabetes* 1998 ; 47 : 1507-11.

50. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinder-man AH, *et al.* The role of a common variant of cholesterol ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 86-93.

51. Passa P, Chatellier G. The DIAB-HYCAR Study. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1662-7.

[Copyright © 2007 John Libbey Eurotext - Tous droits réservés](#)